



ΟΡΘΗ ΕΠΑΝΑΛΗΨΗ 16-12-1999

ἈΕΕΣΪΕΕΣ ἈΣΪΕἸΝἈΟΕἸἈ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Μεσογείων 284

155 62 Χολαργός

Διεύθυνση : Διοικητικών Υπηρεσιών

Ελέγχου Προϊόντων

Πληροφορίες: Μ. ΣΑΚΚΟΥΛΑΣ

Τηλέφωνο: 6545525-7 Fax: 6547004

Αθήνα, 19-10-1999

Αρ. Πρωτ. 35146

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό CALCIUM FOLINATE (Folinic acid ή Leucovorin)

Έχοντες υπόψη:

- 1) Τις διατάξεις του άρθρου 8 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6α/9392/91/92 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- 2) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων Φ. 569/7-12-1998 (Ορθή επανακοινοποίηση 10-12-1999)

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

- 1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν την δραστική ουσία CALCIUM FOLINATE (Folinic acid ή Leucovorin) για χορήγηση από του στόματος, ορίζεται ως εξής :**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

CALCIUM FOLINATE (Folinic acid ή Leucovorin)

- 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ**
- 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**
Δισκία, καψάκια, σκόνη για πόσιμο υγρό
- 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία διάσωσης μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων methotrexate σε περιπτώσεις όπως το οστεοσάρκωμα.

Αντιμετώπιση της τοξικότητας που προέρχεται από καθυστερημένη αποβολή της methotrexate ή από υπερβολική λήψη ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος, όπως η πυριμεθαμίνη και η τριμεθοπρίμη.

Θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας που οφείλεται σε έλλειψη του φυλλικού οξέος.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα δισκία, τα καψάκια και η σκόνη για πόσιμο υγρό leucovorin πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα. Επειδή μπορεί να επέλθει κορεσμός στην απορρόφηση οι δόσεις από το στόμα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 25mg.

Διάσωση με leucovorin μετά από θεραπεία με Methotrexate

Έε όδιέόδριάιάδ αυόάέό άέα όσι äéÛούός ιά leucovorin άάόβαϊϊόάέ όά αιόϊεϊάβά methotrexate όçò δÛίçò òüí 12-15g/m², ðïð ÷ïçãáβδóάέ ιά άίαιτöëÛάέά Ûã÷δóç óá äéÛóóçιά 4 ùñβί. Ç äéÛóóç ιά leucovorin óá äüóç 15mg (ðáñβðïð 10mg/m²) èÛèá 6 ðñáð áέα 10 äüóáέò, ίάέείÛ 24 ðñáð ίáðÛ όçί Ûίáñïç όçò Ûã÷δóçò methotrexate. ΆÛί ððÛñ÷áé ðïééúóçóά όóï ááóðñáíóáñééú, ίáóðβá ð Ûíáðïð, ç leucovorin éá ðñÛðáέ ίά ÷ïçãáβδóάέ ðáñáíóáñééÛ (áíáïïóúéðò ð áíáïééááβüð). Íá ίçí ÷ïçãáβδóάέ áíáïñá÷éáβüð.

Τα επίπεδα της κρεατινίνης και της methotrexate στον ορό θα πρέπει να μετρώνται τουλάχιστον μία φορά την ημέρα. Η χορήγηση της leucovorin, η ενυδάτωση και η αλκαλοποίηση των ούρων (pH 7,0 ή μεγαλύτερο) θα πρέπει να συνεχίζονται μέχρι τα επίπεδα της methotrexate να είναι μικρότερα από 5×10^{-8} M (0,05 μmol). Η δοσολογία της leucovorin θα πρέπει να ρυθμίζεται, ή να παρατείνεται η διάσωση με leucovorin, ανάλογα με τις παρακάτω οδηγίες:

ÛÄÇÄÉÁÓ ÄÉÁ ÓÇ ÄÏÓÏËÏÄÉÁ ÉÁÉ ×ÏÑÇÄÓÇ ÓÇÓ LEUCOVORIN

Κλινική κατάσταση	Εργαστηριακά ευρήματα	Δόση leucovorin και διάρκεια θεραπείας
Φυσιολογική κάθαρση της methotrexate	Επίπεδα methotrexate στον ορό περίπου 10 micromol 24 ώρες μετά τη χορήγηση, 1 micromol μετά 48 ώρες, και λιγότερο από 0,2 micromol στις 72 ώρες.	15 mg από το στόμα, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες για διάστημα 60 ωρών (10 δόσεις που ξεκινούν 24 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης της methotrexate).
Όχιμη καθυστέρηση στην αποβολή της methotrexate.	Επίπεδα methotrexate στον ορό άνω των 0,2 micromol στις 72 ώρες και άνω των 0,05 micromol στις 96 ώρες μετά τη χορήγηση.	Συνεχίστε την χορήγηση 15 mg από το στόμα, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες, μέχρι τα επίπεδα της methotrexate στον ορό να πέσουν κάτω από τα 0,05 micromol.
Πρώιμη καθυστέρηση στην αποβολή της methotrexate ή και ένδειξη οξείας νεφρικής βλάβης	Επίπεδα methotrexate στον ορό 50 micromol ή και περισσότερο στις 24 ώρες, ή 5 micromol ή και περισσότερο στις 48 ώρες μετά τη χορήγηση. 100% αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό ή και περισσότερο 24 ώρες μετά τη χορήγηση της methotrexate (π.χ. αύξηση από 0,5 mg/dL στο 1 mg/dL ή περισσότερο).	150 mg ενδοφλέβια κάθε 3 ώρες μέχρι τα επίπεδα methotrexate να είναι μικρότερα από 1 micromol. Κατόπιν συνεχίζουμε με 15 mg ενδοφλέβια κάθε 3 ώρες, μέχρι τα επίπεδα methotrexate να είναι μικρότερα από 0,05 micromol.

Ασθενείς που έχουν πρώιμη καθυστέρηση στην αποβολή της methotrexate είναι πιθανόν να αναπτύξουν αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς αυτούς, εκτός από την κατάλληλη θεραπεία με leucovorin, απαιτείται συνεχής ενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών, μέχρι τα

επίπεδα methotrexate στον ορό να πέσουν κάτω από 0,05 micromol, και να παρέλθει η νεφρική ανεπάρκεια.

Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν διαταραχές στην κάθαρση της methotrexate ή τη νεφρική λειτουργία μετά από χορήγηση methotrexate, οι οποίες είναι σημαντικές αλλά λιγότερο σοβαρές από εκείνες που περιγράφηκαν στον πιο πάνω πίνακα. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να σχετίζονται ή όχι με σημαντική κλινική τοξικότητα. Εάν παρατηρηθεί σοβαρή κλινική τοξικότητα, η διάσωση με leucovorin θα πρέπει να παραταθεί για 24 ώρες επιπλέον (συνολικά 14 δόσεις σε 84 ώρες). Θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα ο ασθενής να λαμβάνει άλλα φάρμακα που αλληλεπιδρούν με την methotrexate (π.χ. σκευάσματα που επεμβαίνουν στην κάθαρση της methotrexate ή συνδέονται με τις λευκωματίνες του ορού) όταν παρατηρούνται εργαστηριακές διαταραχές ή κλινικές τοξικότητες.

Ανεπαρκής κάθαρση της methotrexate ή εσφαλμένη υπερδοσολογία:

Ισχύουν οι ίδιες οδηγίες δοσολογίας και χορήγησης.

Η χορήγηση leucovorin πρέπει να αρχίζει όσο το δυνατόν ταχύτερα μετά τη διαπίστωση εσφαλμένης υπερδοσολογίας methotrexate.

Μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη φυλλικού οξέος

Χορηγούνται ημερησίως δόσεις των 5-15 mg.

4.3 Αντενδείξεις

Κακοήθης αναιμία και άλλες μεγαλοβλαστικές αναιμίες, που οφείλονται σε έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή είναι αδιευκρίνιστης αιτιολογίας.

Ίδιπαβ ία οδΰηπίαε άείαδιεπίαέδβ γαός, άεεΰ ίε ίαδππείαέέΎο άεαεβράέο έά οδία=βότιο ία άίάεβόοίτιάέ.

Να μη χορηγείται στην αναιμία των νεοπλασιών διότι ενδέχεται να ευνοήσει την ανάπτυξη του όγκου.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ο leucovorin έα δηΎδαέ ία ÷ηρόείπιδίαβδαέ ία αίδαάυιέοδΎο οδέέείγ ηΎΐο δ.÷. methotrexate, ίυιι έΰου άδι οσί Ύίαός δαπίαείπείγός άιυο έέείέείγ Ύιδαέηπθ οόσι ÷ηβός ÷ειάείεάπάδαοδέέβί έάδΰ οίθ έάπέβηπθ.

Στην από λάθος χορήγηση υπερβολικών δόσεων ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος π.χ. methotrexate, θα πρέπει να χορηγούμε τη leucovorin το συντομότερο δυνατόν. Καθώς αυξάνει το χρονικό διάστημα μεταξύ της χορήγησης του ανταγωνιστή του φυλλικού οξέος και της χορήγησης της leucovorin, μειώνεται η αποτελεσματικότητα της leucovorin στην καταπολέμηση της τοξικότητας.

Είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων methotrexate στον ορό, έτσι ώστε να καθοριστεί η ιδανική δόση και η διάρκεια της θεραπείας με leucovorin. Καθυστερημένη αποβολή της methotrexate μπορεί να προκληθεί από συσσώρευση υγρού σε τρίτο χώρο του σώματος (π.χ. ασκίτικη ή πλευριτική συλλογή), νεφρική ανεπάρκεια, ή ανεπαρκή ενυδάτωση. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να ενδείκνυνται υψηλότερες δόσεις leucovorin ή παρατεταμένη χορήγηση. Δόσεις υψηλότερες των συνιστώμενων για λήψη από το στόμα πρέπει να χορηγούνται ενδοφλέβια.

Η leucovorin ενισχύει την τοξικότητα της 5-FU.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς που λαμβάνουν εβδομαδιαίως leucovorin και 5-FU έχουν αναφερθεί θάνατοι, σοβαρή εντεροκολίτιδα, διάρροια και αφυδάτωση.

Σε επιληπτικά παιδιά που λαμβάνουν φαινοϋϊνη, φαινοβαρβιτάλη ή πριμιδόνη, υπάρχει κίνδυνος αύξησης της συχνότητας των σπασμών με leucovorin.

Σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν leucovorin έχουν σπάνια αναφερθεί επιληπτική κρίση ή και

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αλλεργική ευαισθητοποίηση, καθώς και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και κνίδωση, έχουν παρατηρηθεί μετά από χορήγηση leucovorin τόσο από το στόμα όσο και παρεντερικά. Καμία άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια δεν έχει αποδοθεί στη χρήση της leucovorin αυτής καθ' αυτής.

4.9 **Υπερδοσολογία**

Υπερβολική χορήγηση leucovorin μπορεί να εκμηδενίσει την χημειοθεραπευτική δράση των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος.

Άλλοι δόσεις ή αέαιέου αίοβαίδοι. Όα δάπιδόουορ δδΎπάάορ δορ αούορ, δπΎδαέ ίά άοάπύαεάδαέ έάδΎεεεεσ δδίοδρπéέδóεP ááúáP.

ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΚΕΝΤΡΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ ΑΘΗΝΑΣ : (01) 7793777

5 **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

5.1 **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Ç leucovorin άβίαέ πάέαιέέυ ίβαία δύι αέάόδαπáιύόπáπá δίο 5-ιδπíρει-δαόδαúαπíοσεέέέίγ πΎίò (THF).

Το βιολογικό δραστικό συστατικό του μίγματος είναι το L-ισομερές, γνωστό ως κιτροβορικός παράγοντας ή φυλλινικό οξύ.

Η leucovorin δεν απαιτεί αναγωγή από το ένζυμο αναγωγή του διυδροφυλλικού οξέος για να λάβει μέρος σε αντιδράσεις που χρησιμοποιούν παράγωγα του φυλλικού οξέος ως πηγή ενώσεων με ένα άτομο άνθρακα.

Η L-leucovorin μεταβολίζεται ταχέως σε L-5-methyl-THF. Το L-5-methyl-THF μπορεί με τη σειρά του να μεταβολισθεί μέσω άλλων μεταβολικών οδών σε 5,10-methylene-THF το οποίο μετατρέπεται σε 5-methyl-THF από μία μονόδρομη αντίδραση που καταλύεται από ένζυμα, με τη χρήση των παραγόντων FADH2 και NADPH.

Η χορήγηση της leucovorin ανταγωνίζεται τις θεραπευτικές και τοξικές δράσεις των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος όπως είναι η methotrexate, οι οποίοι δρουν αναστέλλοντας τη διυδροφυλλική αναγωγή.

5.2 **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Μετά χορήγηση από το στόμα, η leucovorin απορροφάται γρήγορα και αυξάνει το ποσό των αναχθέντων παραγών του φυλλικού οξέος στον ορό.

Ç άγίρσορ δορ άπáόέέυδσοάό δύι άία+έΎίόύι σεέέέέπí όόι δεΎοία έάέ όπí πñ δίο δάπáόρπáβδαέ ίαδΎ δορ +πPάσορ leucovorin άδύ όι όόύία ίάβεάδαέ έδπβύδ όόι 5-methyl-THF.

Μετά χορήγηση δόσης leucovorin 20 mg, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις ολικών αναχθέντων φυλλικών στον ορό ήταν οι εξής:

Δισκία	364 ± 12,1 ng/ml	στις 2,0 ± 0,07 ώρες
Διάλυμα από το στόμα	375 ± 12,8 ng/ml	στις 2,1 ± 0,11 ώρες
Παρεντερικά	355 ± 17,2 ng/ml	στις 0,96 ± 0,10 ώρες

Ί -πύπύδ ριέαúβò όόι δεΎοία δίο 5-formyl-THF Pδαί 1,5 ± 0,08 πñάδ έάέ δίο 5-methyl-THF Pδαί 3,0 ± 0,09 πñάδ.

Τα δισκία από το στόμα είχαν ισοδύναμη βιοδιαθεσιμότητα (8% διαφορά) συγκριτικά με την παρεντερική χορήγηση. Το παρεντερικό διάλυμα όταν χορηγήθηκε από το στόμα είχε επίσης

όμοια βιοδιαθεσιμότητα με τα δισκία (2% διαφορά).

Η απορρόφηση της leucovorin από το στόμα είναι κορεστική σε δόσεις πάνω από 25mg.

Η εμφανής βιοδιαθεσιμότητα της leucovorin ήταν 97% για τα 25mg, 75% για τα 50mg, και 37% για τα 100mg.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Αίαι αίαιαηΰοϊϊόάέ όδς άεάέείαηάσβά.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

6.2 Ασυμβατότητες

Έαιίβά αϊύόδρ.

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες Χρήσης/χειρισμού

Αίαι άδάέοϊγίόάέ.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΣΙΑΝΉΙΪΣΙΕΪΆ ΩΣΌ ΔΝΰΩΣΌ ΑΪΆΕΆΌ / ΑΪΑΪΆΰΌΣΌ ΩΣΌ ΑΪΆΕΆΌ ÊĐÊËÏÖÏÑÉΆΌ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

3. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν την δραστική ουσία CALCIUM FOLINATE (Folinic acid ή Leucovorin) σε ενέσιμη μορφή, ορίζεται ως εξής :

παρακάτω οδηγίες:

ΙΑΣΑΕΛΑΟ ΑΕΑ ΟΣ ΑΙΟΙΕΙΑΕΑ ΕΑΕ ΧΙΝΣΑΟΣ ΟΣΟ LEUCOVORIN

Κλινική κατάσταση	Εργαστηριακά ευρήματα	Δόση leucovorin και διάρκεια θεραπείας
Φυσιολογική κάθαρση της methotrexate	Επίπεδα methotrexate στον ορό περίπου 10 micromol 24 ώρες μετά τη χορήγηση, 1 micromol μετά 48 ώρες, και λιγότερο από 0,2 micromol στις 72 ώρες.	15 mg από το στόμα, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες για διάστημα 60 ωρών (10 δόσεις που ξεκινούν 24 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης της methotrexate).
Όψιμη καθυστέρηση στην αποβολή της methotrexate.	Επίπεδα methotrexate στον ορό άνω των 0,2 micromol στις 72 ώρες και άνω των 0,05 micromol στις 96 ώρες μετά τη χορήγηση.	Συνεχίστε την χορήγηση 15 mg από το στόμα, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια κάθε 6 ώρες, μέχρι τα επίπεδα της methotrexate στον ορό να πέσουν κάτω από τα 0,05 micromol.
Πρώιμη καθυστέρηση στην αποβολή της methotrexate ή και ένδειξη οξείας νεφρικής βλάβης	Επίπεδα methotrexate στον ορό 50 micromol ή και περισσότερο στις 24 ώρες, ή 5 micromol ή και περισσότερο στις 48 ώρες μετά τη χορήγηση. 100% αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό ή και περισσότερο 24 ώρες μετά τη χορήγηση της methotrexate (π.χ. αύξηση από 0,5 mg/dL στο 1 mg/dL ή περισσότερο).	150 mg ενδοφλέβια κάθε 3 ώρες μέχρι τα επίπεδα methotrexate να είναι μικρότερα από 1 micromol. Κατόπιν συνεχίζουμε με 15 mg ενδοφλέβια κάθε 3 ώρες, μέχρι τα επίπεδα methotrexate να είναι μικρότερα από 0,05 micromol.

Ασθενείς που έχουν πρώιμη καθυστέρηση στην αποβολή της methotrexate είναι πιθανόν να αναπτύξουν αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς αυτούς, εκτός από την κατάλληλη θεραπεία με leucovorin, απαιτείται συνεχής ενυδάτωση και αλκαλοποίηση των ούρων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών, μέχρι τα επίπεδα methotrexate στον ορό να πέσουν κάτω από 0,05 micromol, και να παρέλθει η νεφρική ανεπάρκεια.

Ιαπωνέιβ άοεάιαβό αιοάιβαιδι αεάοάνα+Υό οόσι εΰεαήος οσο methotrexate Ρ ος ιάοηέεΡ εαέοιόπαβα ιαόΰ άδϋ =ιηΡαός methotrexate, ιε ιδιβαό άβίαέ οςίαίοέεΥό άεεΰ εεάυοάηι οίαάνΥό άδϋ αεάβίαό διό δαηεάηΰοεάι οοίι δει δΰιϋ δβίαέα. Ιε αεάοάνα+Υό άδοΥό ιδιηάβ ιά ο+άδβαπίοάε Ρ υ+ε ιά οςίαίοέεΡ εεείεεΡ οηέεϋοεά. Αΰι δαηάοεηεάβ οίαάνΡ εεείεεΡ οηέεϋοεά, ς αεΰοϋός ιά leucovorin εά δηΥδαέ ιά δαηάοεάβ αέα 24 ηηάο άδεδεΥίι (οοίτεεεΰ 14 αϋοάεο οά 84 ηηάο). Εά δηΥδαέ δΰιοιόδ ιά εαίαΰίαοάε οδϋως ς δεεάιϋοεά ι άοεάιΡο ιά εαίαΰίαέ ΰεεά οΰηιαέα διό άεερεάδεάηγι ιά οςι methotrexate (δ.+. οεάδΰοίαοά διό άδαιάβιϋδι οόσι εΰεαήος οσο methotrexate Ρ οοίαΥιόάε ιά οεο εαδευιαόδβίαό διό ιηγι) υοάι δαηάοεηγιόιόε άηάοοεηεάεΥό αεάοάνα+Υό Ρ εεείεεΥό οηέεϋοεάο.

Ανεπαρκής κάθαρση της methotrexate ή εσφαλμένη υπερδοσολογία:

Μετά από εσφαλμένη υπερδοσολογία methotrexate, η διάσωση με leucovorin θα πρέπει να αρχίζει το συντομότερο δυνατό. Η διάσωση με leucovorin πρέπει να αρχίζει εντός 24 ωρών από την έναρξη χορήγησης της methotrexate όταν υπάρχει καθυστέρηση της αποβολής, βλέπε "Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση".

Θα πρέπει να χορηγείται leucovorin σε δόση 10mg/m² ενδοφλεβίως, ενδομυϊκώς ή από το στόμα ανά 6ωρο, μέχρις ότου τα επίπεδα της methotrexate στον ορό να είναι μικρότερα από 5x10⁻⁸ M. Αν υπάρχει γαστρεντερική τοξικότητα, ναυτία ή έμετος, η leucovorin θα πρέπει να χορηγείται παρεντερικά. Να μην χορηγείτε τη leucovorin ενδοραχιαίως. Θα πρέπει να

μετρώνται τα επίπεδα κρεατινίνης και methotrexate στον ορό ανά 24ωρα διαστήματα. Αν η 24ωρη κρεατινίνη του ορού έχει αυξηθεί κατά 50% σε σχέση με τα αρχικά, ή αν τα επίπεδα της methotrexate 24 ωρών είναι μεγαλύτερα από 5×10^{-6} M ή τα επίπεδα στις 48 ώρες είναι μεγαλύτερα από 9×10^{-7} M, τότε θα πρέπει να αυξηθεί η δόση της leucovorin στα 100 mg/m² IV κάθε 3 ώρες μέχρι τα επίπεδα της methotrexate να γίνουν μικρότερα από 10^{-8} M.

Θα πρέπει να εφαρμόζουμε ενυδάτωση (3 L/ημέρα) και συγχρόνως αλκαλοποίηση των ούρων με διττανθρακικό νάτριο. Η δόση του διττανθρακικού νατρίου θα πρέπει να ρυθμίζεται έτσι ώστε τα ούρα να διατηρούνται σε pH 7 ή μεγαλύτερο.

Μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη φυλλικού οξέος

Χορηγείται έως 1 mg ημερησίως. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι υψηλότερη δοσολογία είναι πιο αποτελεσματική.

Προχωρημένος ορθοκολικός καρκίνος

Η leucovorin χορηγείται σε δόση 200 mg/m² με βραδεία ενδοφλέβια ένεση και σε διάστημα όχι μικρότερο των τριών λεπτών. Κατόπιν χορηγούμε ενδοφλέβια ένεση 5-FU σε δόση 370mg/m².

Η θεραπεία επαναλαμβάνεται κάθε μέρα για 5 ημέρες. Αυτό το 5ήμερο σχήμα θεραπείας μπορεί να επαναλαμβάνεται ανά διαστήματα 4 εβδομάδων (28 ημερών) για 2 κύκλους θεραπείας και μετά να επαναλαμβάνεται ανά 4-5 εβδομάδες (28 έως 35 ημέρες), με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής έχει ανανήψει πλήρως από τα τοξικά αποτελέσματα των προηγούμενων κύκλων θεραπείας.

Άλλα προτεινόμενα δοσολογικά σχήματα είναι : λευκοβορίνη 500mg/m² επιφανείας σώματος σε ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 ωρών και 5 FU 600mg/m² σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση ανά εβδομάδα για 6 εβδομάδες. Λευκοβορίνη 20mg/m² επιφανείας σώματος σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση και 5FU 425mg/m² σε ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση επί 5 ημέρες επαναλαμβανόμενα ανά 4 εβδομάδες.

Στους επόμενους θεραπευτικούς κύκλους, η δοσολογία της 5-FU θα πρέπει να ρυθμίζεται με βάση την ανεκτικότητα του ασθενή στους προηγούμενους κύκλους. Η ημερήσια δοσολογία της 5-FU θα πρέπει να ελαττωθεί κατά 20% στους ασθενείς που παρουσίασαν μέτρια αιματολογική ή γαστρεντερική τοξικότητα στους προηγούμενους κύκλους, και κατά 30% στους ασθενείς που παρουσίασαν σοβαρή τοξικότητα. Στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν τοξικότητα στους προηγούμενους κύκλους, η δοσολογία της 5-FU μπορεί να αυξηθεί κατά 10%. Οι δοσολογίες της leucovorin δεν ρυθμίζονται ανάλογα με την τοξικότητα.

4.3 Αντενδείξεις

Κακοήθης αναιμία και άλλες μεγαλοβλαστικές αναιμίες, που οφείλονται σε έλλειψη βιταμίνης B₁₂, ή είναι αδιευκρίνιστης αιτιολογίας.

Μπορεί να υπάρξει αιματολογική ύφεση, αλλά οι νευρολογικές εκδηλώσεις θα συνεχίσουν να εξελίσσονται.

Ία ις =ñçããβδάέ όδρι áíáéíβá òúí íáíδεάόέβί äéüδέ áíãÝ=áδάé íá äðñíβόάé òçí áíÜðððç òíð uäéíð.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η leucovorin θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ανταγωνιστές φυλλικού οξέος π.χ. methotrexate, ή φθοριοπυριμιδίνες μόνο κάτω από την άμεση παρακολούθηση ενός κλινικού έμπειρου στην χρήση χημειοθεραπευτικών κατά του καρκίνου.

Όδρι άδυ εΰεϊο =ιπραρός δάπαϊεεέβρι αυόαυί αίόάαυιέόδρι διο οδεεέεϊγ ιΰιτο δ.+. methotrexate, εά δηΰδάε ίά =ιπραιγία ός leucovorin δι οδιόπιυόαπϊ αδιάαυί. Εάεβρ άδιΰίαέ δι =ηϊέεϋ αέΰόδρια ίαόαίγ όςο =ιπραρόςο διο αίόάαυιέόδρ διο οδεεέεϊγ ιΰιτο εάέ όςο =ιπραρόςο όςο leucovorin, ίαέβρίαάέ ς άδιόάεάοίαόέεϋόδρά όςο leucovorin, όδρι εάόάδιεΰιρός όςο διέέεϋόδράο. Ιά ίρι =ιπραάβδράέ άιαίπα=εάβά.

Είναϊ απαραιίτητη η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων methotrexate στον ορό, έτσι όστε να καθοριστεί η ιδανική δόση και η διάρκεια της θεραπείας με leucovorin. Καθυστερημένη αποβολή της methotrexate μπορεί να προκληθεί από συσσώρευση υγρού σε τρίτο χώρο του σώματος (π.χ. ασκικική ή πλευριτική συλλογή), νεφρική ανεπάρκεια, ή ανεπαρκή ενυδάτωση. Στις περιπτώσεις αυτές, μπορεί να ενδείκνυνται υψηλότερες δόσεις leucovorin ή παρατεταμένη χορήγηση.

Λόγω της περιεχόμενης βενζυλικής αλκοόλης σε ορισμένους διαλύτες π.χ. βακτηριοστατικό ενέσιμο ύδωρ που χρησιμοποιείται στην ενέσιμη leucovorin όταν χρησιμοποιούνται δόσεις μεγαλύτερες των 10 mg/m², θα πρέπει να γίνεται ανασύσταση της leucovorin με στείρο ενέσιμο ύδωρ και να χρησιμοποιείται αμέσως, βλέπε "Οδηγίες χρήσης/χειρισμού".

Επειδή το διάλυμα leucovorin περιέχει ασβέστιο, δεν θα πρέπει να ενίουμε ενδοφλεβίως περισσότερα από 160 mg leucovorin ανά λεπτό (16 ml διαλύματος 10 mg/ml, ή 8 ml διαλύματος 20 mg/ml, ανά λεπτό).

Ψ leucovorin αίέο=γάε όρι διέέεϋόδρά όςο 5-FU. ¼οάι όά οΰηίαέά άόδϋ =ιπραιγίαέ άάδδϋ=ηϊία όδρι δάηραϊηόέεβ εάπαδάβά διο δηϊ=υηριΰιτο εάηέβιτο διο δά=ΰιτο αίόΰηιτο εάέ διο ηέεϊγ, ς αυόο όςο 5-FU εά δηΰδάε ίά άβίαέ =άιρεϋόαης άδυ εέάβις διο =ιπραάβδράέ όδιβέϋο. Δάηϋεά διο όά διέέεϋο άέίιιαία, όά ιδιβά δάπαόςηϊγίαέ όά άόεάίαβδ διο οδιάΰεεϊόάέ όά εάπαδάβά όδιαόάόιγ leucovorin εάέ 5-FU, άβίαέ διέίόέεβρ υιέά ίά εέάβία όά ιδιβά δάπαόςηϊγίαέ όά άόεάίαβδ διο οδιάΰεεϊόάέ όά ηιέεάπαδάβά ίά 5-FU, ς άάόδπαιοάηέεβ διέέεϋόδρά (εάεάέοΰηιτο όδιαόβδεάά εάέ αέΰηηιέά) δάπαόςηϊγίαέ όο=ιυόαηά εάέ ιδιηάβ ίά άβίαέ όίαάηυόαηςο ηηοβρ εάέ δέϊ δάπαόάόαϊΰίαό όά άόεάίαβδ διο οδιάΰεεϊόάέ όά εάπαδάβά ίά οηί όδιαόάόιϋ.

Ψ εάπαδάδδέεβ άαυάβ ίά leucovorin/5-FU αάι δηΰδάε ίά άη=βραέ β ίά όδιά=βραάόάέ όά άόεάίαβδ διο αίοάιβαιέδι οδιόδριαόά άαόδπαιοάηέεβρ διέέεϋόδράο ιδιεάόβδθιόά όιαάηυόδράο, ίΰ=ηέο υιόο άιαόάιέόόιγί άόδϋ όά οδιόδριαόά. Ίε άόεάίαβδ ίά αέΰηηιέά εά δηΰδάε ίά δάπαεϊτεϊεϊγίαέ ίά εάεάβδάης θηιόι=β ίΰ=ηέο υιόο αέεϊδάβ ς αέΰηηιέά αέυόε ιδιηάβ ίά άδΰεεάέ όά=άβά εεέίεεβ άδεάάβιυός ΰυό εάέ εΰίαόιτο. Ίε ςεέέεϋιΰίε β εάέ άιαόεάιϋίΰίε άόεάίαβδ αέάόηΰ=ιόι ίάάαέγδάηι εβιαόηι όίαάηβρ άάόδπαιοάηέεβρ διέέεϋόδράο.

Σε επιληπτικά παιδιά που λαμβάνουν φαινοτοΰνη, φαινοβαρβιτάλη ή πριμιδόνη, υπάρχει κίνδυνος αύξησης της συχνότητας των σπασμών με leucovorin.

Όά εάηέεϊδάεάβδ διο εάιαΰιόι leucovorin ΰ=ιόι οδΰιέά αίάόαηεάβ άδέεζδδέεβ εηβός β εάέ οδάεϊδρ, όδιβέϋο όά όδιαόάόιϋ ίά ός =ιπραρός fluoropyrimidine εάέ υό άδβ δι δεάβδόηι όά άόεάίαβδ ίά ίαόάόδϋάέο διο ΕΊΟ β ΰεεϊτο δπιαέάεάόεάεϊγό δάηΰαϊόάο. Αάι ΰ=άε δΰιόυό δάειςπéυεάβ εΰδιέά άέδέτειαέεβ όόο=ΰδέός.

Θα πρέπει να προτιμάται η παρεντερική χορήγηση, σε σύγκριση με τη χορήγηση από το στόμα αν υπάρχει πιθανότητα ο ασθενής να κάνει έμετο, ή να μην απορροφήσει τη leucovorin. Η leucovorin δεν έχει καμία επίδραση στις μη αιματολογικές τοξικότητες της methotrexate όπως είναι η νεφροτοξικότητα που οφείλεται στην εναπόθεση του φαρμάκου ή και των μεταβολιτών στους νεφρούς.

Εά δηΰδάε ίά εάιαΰιόάέ αέάέεβ οηιόβαά ός εάπαδάβά ςεέέεϋιΰίι β άιαόεάιϋίΰίι άόυιι ίά ηηεϊεέεϋεϋ εάηέβη εάεβρ ιε άόεάίαβδ άόηβ άεάόηΰ=ιόι άόιϋΰη εβιαόηι όίαάηβρ διέέεϋόδράο.

Εργαστηριακές εξετάσεις

Ασθενείς που λαμβάνουν leucovorin μετά από θεραπεία methotrexate, συμπεριλαμβανομένης και της υπερδοσολογίας ή της ελαττωμένης κάθαρσης της methotrexate, θα πρέπει να υποβάλλονται σε μετρήσεις των επιπέδων κρεατινίνης και methotrexate του ορού σε 24ωρα διαστήματα. Η δοσολογία της leucovorin θα πρέπει να ρυθμίζεται με βάση τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων, βλέπε "Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης".

Οι ασθενείς σε θεραπεία με το συνδυασμό leucovorin/5-FU θα πρέπει να υποβάλλονται σε γενική εξέταση αίματος, με προσδιορισμό των επιμέρους λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, πριν από κάθε θεραπεία.

Κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων κύκλων θεραπείας η γενική εξέταση αίματος και η μέτρηση των επιμέρους λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων θα πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε εβδομάδα και στη συνέχεια μια φορά σε κάθε κύκλο θεραπείας, κατά τον χρόνο του

οι οδωείεϊγ ηγίτο τωάεευδαί εδñβυο όδçi άñ=έεβ Υίυός 5-formyl-THF ç ιδίβá Υόδαόά όδά 1206 ng/ml όά 10 έάδδÜ. Άεϊεγέροά ιβá άδυόιç δθβός όçδ άñ=έεβδ Υίυόςç, ç ιδίβá όσίΥδαόά ιά όçi άιόÜίέός όιδ άίάñαγύ ιάδαάτεβός 5-methyl-THF ι ιδίβιδ έάδΥόός έάέ ç έγñέά ιñòβ όιδ όάñιÜέιθ όόçi έδδεϊτοιñβá. Ç ιΥός ιΥάέός όείβ όιδ 5-methyl-THF βδαί 258 ng/ml έάέ άδέόάγ=έçέά όά ιβá 1,3 βñάδ. Ι όάέέευδ ÷ñüίτδ çιέæυβδ άέά όά ιέέέÜ άία=έΥίόά δάñÜάñά όιδ όδωείεϊγ βδαί 6,2 βñάδ. Ç άδέοÜίάέά εÜδου άδυ όçi έáιδγέç (AUCs) άέά όçi 1-leucovorin, d-leucovorin έάέ 5-methyl-THF βδαί: 28,4±3,5, 956±97 έάέ 129±12 (mg/min/L±S.E).

Όταν χρησιμοποιούνταν υψηλότερη δόση της d,l-leucovorin (200 mg/m²), είχαμε παρόμοια αποτελέσματα. Το d-ισομερές παρέμεινε στο πλάσμα σε συγκεντρώσεις που υπερέβαιναν κατά πολύ εκείνες του l-ισομερούς.

Μετά από ενδομυϊκή ένεση η μέση μέγιστη τιμή των ολικών αναχθέντων παραγώγων του φυλλικού οξέος στον ορό ήταν 436 ng/ml (διακύμανση 240-725) και εμφανίστηκε μετά 52 λεπτά.

Όπως και με την ενδοφλέβια χορήγηση, η αρχική απότομη αύξηση οφειλόταν στην αρχική ένωση. Η μέση μέγιστη τιμή του 5-formyl-THF ήταν 360 ng/ml και εμφανίστηκε σε 28 λεπτά. Το επίπεδο του μεταβολίτη 5-methyl-THF αύξανε όσο περνούσε ο χρόνος και σε 1,5 ώρα είχε φθάσει το 50% του ολικού ποσού των κυκλοφορούντων παραγώγων του φυλλικού οξέος. Η μέση μέγιστη τιμή του 5-methyl-THF ήταν 226 ng/ml στις 2,8 ώρες. Ο τελικός χρόνος ημιζωής των ολικών αναχθέντων παραγώγων του φυλλικού οξέος ήταν 6,2 ώρες. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ενδοφλέβιας και ενδομυϊκής χορήγησης στο AUC για τον ολικό αριθμό των αναχθέντων παραγώγων του φυλλικού οξέος, του 5-formyl-THF, ή 5-methyl-THF.

ΙάδÜ άδυ όι όδυία ÷ñβάçός όçδ leucovorin όιδ άβ=ά άίαόδóδαέάβ ιά άñüιάόέεü άέείβñεί, ç ιΥός ιΥάέός όδαέΥίόñύός όüι ιέέέβι άία=έΥίόüι δάñάββáüι όιδ όδωείεϊγ ηγίτο όόιι ιñü βδαί 393 ng/ml (άέάέγίάίός 160-550). Ι ιΥόιδ ÷ñüίτδ άέά όçi ιΥάέός όείβ βδαί 2,3 βñάδ έάέ ι όάέέευδ ÷ñüίτδ çιέæυβδ βδαί 5,7 βñάδ. Όι έγñεί όδóδαέέεü βδαί ι ιάδαάτεβός 5-methyl-THF, ιάδαάτεβός όόιι ιδίβι ιάδαδñΥδαόάέ έδñβυδ ç leucovorin όόιι άέáιñáüι όιδ άίόΥñιδ. Ç ιΥός ιΥάέός όείβ όιδ 5-methyl-THF βδαί 367 ng/ml όόέδ 2,4 βñάδ. Όι άίβδáñι άδβδááι όçδ άñ=έεβδ Υίυόςç βδαί 51 ng/ml όόέδ 1,2 βñάδ. Ç AUC όüι ιέέέβι άία=έΥίόüι δάñάββáüι όιδ όδωείεϊγ ηγίτο ιάδÜ άδυ ÷ñβάçός άδυ όι όδυία όçδ áυόςδ όüι 25 mg βδαί όι 92% όιδ AUC ιάδÜ άδυ άίáιτεΥάέά ÷ñβάçός.

Μετά από χορήγηση από το στόμα, η leucovorin απορροφάται γρήγορα και αυξάνει το ποσό των αναχθέντων παραγώγων του φυλλικού οξέος στον ορό. Σε δοσολογία 25 mg, σχεδόν 100% του l-ισομερούς, αλλά μόνο 20% του d-ισομερούς απορροφάται. Η απορρόφηση της leucovorin από το στόμα είναι κορέσιμη σε δόσεις πάνω από 25 mg. Η εμφανής βιοδιαθεσιμότητα της leucovorin ήταν 97% για τα 25 mg, 75% για τα 50 mg, και 37% για τα 100 mg.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Άάι άίάñÜóιίόάέ.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

6.2 Ασυμβατότητες

Ç leucovorin έάέ ç 5-FU άáι δñΥδαέ ίά άίáíέáιγίίόάέ έάδÜ όçi Υá=δός άέάδβ ιδίñáβ ίά ό=çιάδέόόάβ βæçιά.

6.3 Χρόνος ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη :

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού :

Οδηγίες ανασύστασης

Η ενέσιμη leucovorin δεν περιέχει συντηρητικά. Η ανασύσταση μπορεί να γίνει με βακτηριοστατικό ενέσιμο ύδωρ που περιέχει benzyl alcohol ή με στείρο ενέσιμο ύδωρ. Όταν χρησιμοποιηθεί βακτηριοστατικό ενέσιμο ύδωρ το ανασυσταθέν διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί εντός 7 ημερών και να συντηρηθεί στους 15° - 25° C.

Όταν η ανασύσταση γίνει με στείρο ενέσιμο ύδωρ το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Επειδή το βακτηριοστατικό ενέσιμο ύδωρ περιέχει benzyl alcohol, όταν χρησιμοποιούνται δόσεις μεγαλύτερες των 10 mg/m² η ανασύσταση της leucovorin πρέπει να γίνεται με στείρο ενέσιμο ύδωρ και το διάλυμα να χρησιμοποιείται αμέσως. Λόγω του περιεχομένου ασβεστίου δεν πρέπει να ενίονται περισσότερο από 160 mg leucovorin ενδοφλεβίως ανά λεπτό.

Τα παρεντερικά διαλύματα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για τυχόν σωματίδια ή αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση τους.

Οδηγίες αραιώσης των διαλυμάτων για ενδοφλέβια έγχυση

Τα ανασυσταθέντα διαλύματα μπορούν να αραιωθούν περαιτέρω με φυσιολογικό ορό, Dextrose (glucose) 5% ή 10%, Dextrose 5% ή 10% σε φυσιολογικό ορό, Lactated Ringers Injection & Ringers Injection. Τα αραιωμένα διαλύματα που προκύπτουν πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως, μπορούν όμως να διατηρηθούν 24 ώρες στο ψυγείο (2° - 8° C) εάν είναι απαραίτητο.

7. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

8. **ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

9 **ΣΙΑΝΪΙΣΙΕΑ ΟΣΟ ΘΝΥΟΣΟ ΑΑΛΕΑΟ / ΑΙΑΙΑΥΟΣΟ ΟΣΟ ΑΑΛΕΑΟ ΕΘΕΙΙΟΙΝΕΑΟ**

10. **ΣΙΑΝΪΙΣΙΕΑ ΟΣΟ (ΙΑΝΕΕΣΟ) ΑΙΑΕΑΥΝΣΟΣΟ ΟΙΘ ΕΑΕΙΑΙΘ**